Lane Medical Library

Ueber

moderne Therapie der Leukämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Hans Schilling

aus Frankfurt a. M.

Medizinalpraktikant am Lazarus-Krankenhaus in Berlin.

Tag der Promotion: 25. 11. 1913.

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

1913

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **His.**

Meiner lieben Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153504_0054

Der Krankheitsbegriff der Leukämie wurde in die Medizin durch Rudolf Virchow eingeführt. Er faßte im Jahre 1845 zum ersten Male einen Fall dieser Art an der Leiche richtig auf und erkannte die im Blute auftretenden farblosen Elemente als Blutkörperchen, entgegen einigen früheren Beobachtern, wie Bouchut, Velpeau, Benett u. a., die die farblosen Zellen für Eiterkörperchen im alten Sinne und die ganze Krankheit für eine Pyämie hielten. Klinisch wurde die Diagnose Leukämie auf Virchows Mitteilungen hin zum ersten Male von J. Vogel im Jahre 1849 gestellt.

Seitdem ist man unablässig bemüht gewesen, die, wie sich bald herausstellte, unbedingt tötliche Krankheit in ihrem Verlaufe aufzuhalten. Der anfänglichen vollkommenen Unkenntnis von dem Wesen der Leukämie, der noch jetzt dunkelen Aetiologie und Ausdehnung der Erkrankung auf alle Organe entsprechend ist die Therapie immer mehr oder weniger auf Spekulation angewiesen gewesen, und so sind die im Laufe der Zeit gegen die Leukämie angewandten Mittel so zahlreich und teilweise phantastisch wie kaum bei einer anderen Krankheit.

Als Hauptmittel für alle Formen der Leukämie, die mit Milztumor einhergehen, galt früher das von Mosler empfohlene Chinin in großen Dosen, das hauptsächlich dort guten Erfolg haben sollte, wo aetiologisch chronische Malaria in Betracht kommt. Mosler hatte experimentell

seine milzverkleinernde Wirkung an Hunden nachgewiesen und wollte damit einen 10jährigen Knaben geheilt haben, auch führte er einige ähnliche Fälle anderer Autoren an. Als Surrogate empfahl er Ol. Eucalypti und Piperin, von welchen Mitteln auch Strümpell bestätigte, daß sie sich als brauchbar erwiesen hätten. Sie wurden längere Zeit hindurch mit Chinin und Wachs zusammen in Pillenform genommen. Wie indessen die allgemeine Erfahrung gezeigt hat, hat sich diese Art der Behandlung nicht als zuverlässig erwiesen. Ebenso unbrauchbar zeigten sich die von Vehsemeyer empfohlenen Darmantiseptica in Verbindung mit Stomachicis wie Kreosot mit Tinct. Berberid. vulg. und Berberin. sulfuric. Eine Reihe anderer Mittel, die die Milz direkt beeinflussen sollten, hatte keinen besseren Erfolg, so die Anwendung von Kälte in Form von kalten Douchen auf die vergrößerte Milz. Die Faradisierung des Milztumors bei Leukämie schlug Botkin vor. Andere galvanisierten die leukämische Milz. Wie Rieß bemerkt, ist die Tatsache, daß durch perkutane Elektrisierung die Grenzen des Milztumors zu verkleinern sind, jedenfalls richtig. Er überzeugte sich hiervon selbst an mehreren Fällen von Leukämie. Die Dämpfung des Organs verkleinerte sich bisweilen nach den Sitzungen um 2—3 cm in alten Dimensionen. Ein günstiger Einfluß auf den Verlauf der Leukämie war jedoch nicht wahrzunehmen. Im Gegenteil schloß sich in zwei Fällen an die künstliche Verkleinerung der Milz eine schnelle Verschlimmerung des Leidens mit Verstärkung der Leukocytose. Andere Autoren machten mit der genannten Behandlung ähnliche Er-

fahrungen. Mit dem gleichen Mißerfolg wurde die Galvanopunktur der Milz versucht.

Ferner wurden parenchymatöse Injektionen in die Milztumoren vorgeschlagen und stellenweise sehr gerühmt. Man bediente sich dazu der verschiedensten Mittel wie Jodkali, Tinct. Jodi, Phenylsäure, Brennspiritus, Chlorwasserstoffsäure und namentlich Arsen in der Form der Sol. Fowleri. Bardeleben kam daher zu dem Schluß, daß es auf die Qualität des Injektionsmittels gar nicht ankäme, sondern die mechanische Wirkung im Vordergrund stehe. Nur ausnahmsweise kam es zu einem guten Resultat. In einem Falle trat nach der Injektion von Sol. Fowleri der Tod ein, wahrscheinlich infolge direkten Eintritts der Injektionsflüssigkeit in die Blutmasse.

Mosler suchte durch Transfusion von gesundem Blut eine Besserung der Leukämie zu erreichen. Nach Ueberleitung von 180 ccm Blut sah er eine vorübergehende Verkleinerung der Milz und Abnahme der Leukocyten. Eine Heilung konnte er aber auch durch wiederholte Transfusionen nicht erzielen. Nägeli rät von Transfusionen dringend ab. Körner sah dabei sofortigen Exitus, Leyden Tod nach drei Tagen.

Auch von der Inhalation von Sauerstoff ist wenig zu erwarten. Indeß genießt diese Therapie vor den vorgenannten Verfahren wenigstens den Vorzug absoluter Ungefährlichkeit. Sie wurde vor einigen Jahren von Sticker, Eikenbusch u. a. warm empfohlen. Die der Empfehlung zu Grunde liegende Annahme einer verringerten Oxydationskraft des Organismus ist zwar, wie sich herausgestellt hat, nicht zutreffend, indessen sind doch bei einer Reihe

von sehr sorgsam beobachteten Fällen nach konsequenter Anwendung des Mittels auffallende, wenn auch vorübergehende Besserungen festgestellt worden.

Quinke und Pfeiffer spritzten Leukämikern Tuberkulin ein und hatten gute Resultate damit. W. Weitz behandelte auf diese Weise drei myeloische Leukämien. Er erzielte in zwei Fällen vorübergehende Abnahme der Leukocyten, ein Fall verhielt sich vollkommen refraktär. Nägeli beobachtete einen Fall, der nur Bruchteile eines Zehntelmilligramms erhielt und danach eine foudroyante Verschlimmerung aufwies mit Leukocytensturz, Verkleinerung der Milz und bald eintretendem Exitus. Daher warnt der Autor vor dieser Behandlung.

In der langen Kette der Heilungsversuche bei Leukämie stellt ferner die Organtherapie ein nennenswertes Glied dar. Man machte zunächst Versuche mit der Darreichung von Knochenmark und beobachtete tatsächlich in einigen Fällen Besserungen. Auch Schilddrüsenextrakt wurde in einem Fall mit günstigem Erfolg angewendet. Ferner wurden experimentell Injektionen von Milzextrakt ausgeführt.

Von den zahlreich angegebenen inneren Mitteln hat sich gleichfalls keins allgemeine Anerkennung erringen können. Von den Beobachtungen Morils ausgehend, daß bei der Leukämie mit Milztumor beim Auftreten von Durchfällen eine Verkleinerung der Milz auftritt, glaubten Fleischer und Penzoldt Günstiges von der Darreichung von Drasticis und Jodoform erwarten zu können. Das Chinin und seine Surrogate, Ol. Eukalypt. und Piperin, wurden schon erwähnt. Andere Autoren versuchten Phosphor,

Salmiak, Methylenblauchlorid, Ergotin. Keins dieser Medikamente hatte einen nennenswerten Erfolg.

Das einzige von den internen Mitteln, das Beachtung verdient, ist das Arsen. Nachdem dasselbe von Billroth im Jahre 1871 zunächst bei malignen Lymphomen mit eklatantem Erfolg angewendet worden war, wurde es nachmals auch in die Therapie der Leukämie eingeführt. In einzelnen Fällen soll nach sehr energischem Arsenikgebrauch — das Mittel wird, wie die Erfahrung gelehrt hat, von Leukämikern meist sehr lange und in großen Dosen gut vertragen — eine wesentliche Besserung des Blutbildes für kürzere oder längere Zeit eingetreten sein. Solche Fälle erwähnt unter anderen Grawitz. Er gab subkutane Injektionen von Arsen bis zu ziemlich hohen Dosen und erzielte damit neben der günstigeren Zusammensetzung des Blutes eine bemerkenswerte Hebung des Allgemeinzustandes. Ein bestimmtes Urteil will der Autor über diese Erfolge jedoch nicht abgeben, da sie nicht in einheitlicher Weise erfolgt sind. Nägeli empfiehlt, das Arsen in Form der Fowlerschen Lösung zu geben: Rp.

Liq. Kal. arsenic. Fowleri
Aq. amygdal. amar. aa 10,0
M. D. S. 3 mal tägl. 2 Tropfen allmählich steigend bis 3 mal 20 Tropfen und 40 Tropfen.

Für subkutane Injektionen gibt er an: Acid. arsenic., 1 g 1 Stunde lang in 100 g Aq. dest. aufzukochen und Zusatz von 5,0 Phenol in ½% iger Lösung. Beginn mit 0,001, Anstieg bis 0,01. Gute Resultate verspricht der Autor auch von Arsacetin, innerlich dreimal täglich 0,05, warnt aber

dringend vor Injektionen mit diesem Mittel. Die Arsenmedikation soll viele Monate lang fortgesetzt werden.

Grawitz rät eine Kombination der Arsendarreichung mit Jod- und Eisenpräparaten an. Er fand nämlich bei Anwendung von großen Dosen Jod ein auffallendes Zurückgehen der Milz und Drüsenschwellungen und bei zwei Fällen eine bemerkenswerte Abnahme der Leukocyten im Blut,während für die Anwendung des Eisens offenbar seine roborierende Wirkung ausschlaggebend ist, ein Moment, das ja auch sehr wesentlich für die Rolle des Arsens in der Leukämietherapie ist.

Die letzten Jahre haben wiederum eine Bereicherung der Therapie der Leukämie gebracht. A. Danicola behandelte einen Fall von Leukämie mit einem Glycerinauszug aus der Milz des Kalbes. Der Milztumor wurde kleiner und die Leukocytenzahl fiel von 497000 auf 140000. D. Pirrone spritzte zwei Leukämikern Sublimat intravemös ein und erreichte eine Besserung des Allgemeinbefindens und in einem Fall Leukopenie. Die unreifen Zellformen verschwanden aus dem Blut. Die Besserung war aber nur vorübergehend. Souleiman Noumann teilt einen Fall von lymphatischer Leukämie mit, der hervorragend durch Atoxyl beeinflußt wurde. Auch Paul Cohnheim wandte in einem Falle Atoxyl an. Es trat Besserung des Allgemeinbefindens und Rückgang der Milz- und Drüsenschwellungen ein, während das Blutbild wenig verändert wurde. Rostoski versuchte in einem Falle Salvarsan, was aber eine Verschlimmerung der Leukämie und des Milztumors zur Folge hatte. Von amerikanischer Seite wurde ein Gemisch aus den Toxinen des Bac. prodigeosus und von

Streptokokken, das Coley angegeben hat, empfohlen. Ein summarisches Referat über die damit erzielten Erfolge in 18 Fällen von Leukämie gibt Ralph C. Larabee. Bei lymphatischer Leukämie waren die Resultate wenig ermutigend, aber die meisten der myeloischen Leukämien wurden mehr oder weniger günstig beeinflußt. Ein Patient blieb subjektiv während 2½ Jahren wohl, während ein anderer noch nach drei Jahren lebte.

Sehr bemerkenswert sind die Resultate, die W. Falta, A. Kriser und Zehner, ferner G. Klemperer und Hirschfeld, sowie Nagelschmidt und Plesch mit Thorium erzielten. So berichten die erstgenannten Autoren von 6 Fällen von Leukämie, in denen unter Thoriumbehandlung die Zahl der Leukocyten annähernd normal wurde, während die Zahl der roten Blutkörperchen mitunter beträchtlich stieg, die Milz kleiner und weicher wurde und die Drüsenpakete in einzelnen Fällen vollkommen schwanden. In vier Fällen besserte sich das Allgemeinbefinden wesentlich. Die Dauer des Erfolgs ließ sich noch nicht bestimmen. Das Thorium wurde teils in Trinkkuren, teils mittels subkutaner oder intramuskulärer Injektionen verabreicht.

Schließlich möchte ich noch der Behandlung der Leukämie mit Benzol Erwähnung tun, die letzthin von Koranyi und Kiralyfi eingeschlagen haben. Die Grundlage für diese Art der Behandlung bildeten die Feststellungen Sellings, daß beim Kaninchen nach Benzolinjektionen die Leukocyten abnehmen. Von Koranyi fand beim Menschen nach vorübergehender Zunahme der Leukocyten einen Abfall derselben bei allen Formen der Leukämie, der jedoch langsamer als bei der Röntgenbehandlung eintrat, aber auch

dann, wenn diese versagte. Der Erfolg scheint nur vorübergehend zu sein.

Von allen diesen zahlreichen Mitteln, die im Laufe der Jahre gegen die Leukämie angewandt worden sind, ist der größte Teil von der Wissenschaft ad acta gelegt, während das allgemeine Urteil über die übrigen noch hin und herschwankt. Die einzige Behandlungsmethode, die seit ihrer Einführung sich allgemeine Anerkennung erworben hat, ist die Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Sie ist es, die auch zur Zeit noch den Hauptfaktor der Leukämietherapie darstellt.

Das Verdienst, die Röntgenstrahlen in die Therapie der Leukämie eingeführt zu haben, gebührt mehreren amerikanischen Aerzten, die im Jahre 1902 anscheinend unabhängig von einander kurz nacheinander Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie veröffentlichten, welche in kurzer Zeit zahlreiche Nachprüfungen hervorgerufen haben. Es seien hier als erste Veröffentlichungen genannt die von Childs, Dunn, Hett, Williams, Pusey und sodann die von Senn, dessen erste Arbeit mit großer Schnelligkeit durch Referate weithin bekannt wurde, sodaß unrichtigerweise diese neue Therapie bisher zumeist auf Senn allein als ihren Begründer zurückgeführt wird.

Seit jener Zeit ist die Zahl der mit Röntgenstrahlen behandelten Leukämiefälle bedeutend angewachsen. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle einen Ueberblick über die im Laufe der Jahre angesammelten einschlägigen Beobachtungen zu geben. Im Jahre 1907 stellte Pankoast 153 derartige Beobachtungen aus der Literatur zusammen, Bachem im Jahre 1910 bereits 531. Das Urteil der

Autoren geht fast einstimmig dahin, daß in der großen Mehrzahl der mit Röntgenstrahlen behandelten Leukämieen eine bemerkenswerte, wenn auch vorübergehende, in ihrer Dauer stark wechselnde Besserung der Krankheit eintritt, durch die der tötliche Ausgang verzögert, oft sogar sehr beträchtlich hinausgeschoben wird. Diese Besserung besteht nach der allgemeinen Erfahrung in einer Verkleinerung der leukämischen Tumoren und einer Umgestaltung des Blutbildes derart, daß die Gesamtzahl der Leukocyten abnimmt, während gleichzeitig die Zusammensetzung des Blutes mehr nach dem normalen Modus zu gestaltet wird, indem die abnormen Leukocyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen abnehmen, selten aber ganz verschwinden. Hand in Hand damit geht meist eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens.

Während so im wesentlichen Uebereinstimmung bezüglich des Wertes der Röntgenstrahlenwirkung bei Leukämie herrscht, gehen die Ansichten der Autoren über die Ursache dieser Wirkung noch weit auseinander. Der Hauptgegenstand dieser Kontroverse ist die Frage, ob die Beeinflussung der Blutbildungsstätten eine primäre oder sekundäre sei, wobei in letzterem Falle an die Entstehung eines Röntgentoxins im Blute durch den Leukocytenzerfall unter dem Einfluss der Röntgenstrahlen gedacht wird. Heineke nimmt eine direkte Zerstörung der Leukocyten im Blute und in loco an, keine sekundäre in Knochenmark und Lymphdrüsen, denn alle Zerstörungen traten bei ihm nur in den bestrahlten Organen auf. Von Cytotoxinen konnte er nichts wahrnehmen, gibt aber zu, daß es möglich sei, daß solche entstehen.

Linser und Helber, Kurschmann und Graupp halten die Entstehung eines Röntgentoxins im Blute durch den primären Zerfall der Blutleukocyten für die Ursache der Leukocytenabnahme. Später sollten auch die Organleukocyten zu Grunde gehen. Das Röntgentoxin betrachten sie als nachgewiesen durch die Eigenschaft bestrahlten Serums, gegenüber Tierblut leukolytisch zu wirken und durch Fehlen der Leukolyse, wenn das Serum durch Hitze inaktiviert wurde.

Giuffré und Pirrone schließen sich den vorgenannten Autoren in der Annahme eines Röntgentoxins an. Sie fügten Serum, das der Bestrahlung längere Zeit ausgesetzt war, einem nicht bestrahlten Serum zu und erhielten eine Verminderung der Leukocytenzahl. Ferner fanden sie, als sie dasselbe Experiment mit bestrahltem Serum und Serum von einem Leukämiker wiederholten, ebenfalls eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, die bis zur Hälfte der ursprünglichen Zahl ging. Nach der Mischung von Serum eines gesunden Menschen und einer gewissen Menge Serum von einem bestrahlten Leukämiker verminderte sich die Zahl der Leukocyten des normalen Serums ungefähr um ein Drittel. Die Injektion von 2 ccm Serum eines bestrahlten Leukämikers erzielte bei einem Kaninchen, bei dem man künstlich eine Leukocytose durch Einspritzen von Oel erzeugt hatte, Fieber, Anorexie und Diarrhoeen, aber keine Herabsetzung der Leukocytenzahl. Auch bei einem anderen Kaninchen mit künstlich hervorgerufener Leukocytose hatte eine Injektion mit direkt bestrahltem Serum keine Verminderung der Leukocytenzahl zur Folge. Dieselben Resultate erhielten die Autoren bei Wiederholung des Experimentes bei einem noch nicht bestrahlten Leukä-

miker. Aus diesen Experimenten schließen sie, daß die Röntgenstrahlen eine spezifische, direkte Wirkung auf die zirkulierenden Leukocyten sowohl, wie auf die haematopoetischen Organe haben, ferner daß sie eine indirekte Wirkung ausüben, die die Folge eines sekundär entstehenden Leukotoxins ist.

Aubertin gibt gleichfalls die Möglichkeit der Entstehung eines Leukotoxins im Blute zu, ebenso Warthin und De la Camp. Auch Nägeli ist der Meinung, daß eine cytotoxische Wirkung anzunehmen sei, wofür der Zerfall entfernter leukämischer Tumoren bei Bestrahlung anderer Organe, z. B. der Milz, spräche.

A. v. Decastello und R. Kienböck glauben nicht an eine direkte Zerstörung der im Blute zirkulierenden Leukocyten und ein dadurch freigewordenes Toxin als Grund für die Leukocytenabnahme, da lymphatische Tumoren nur durch direkte Bestrahlung, nicht aber durch Fernwirkung von anderen Regionen her sich beeinflussen ließen. Vielmehr liegt nach ihnen in der Hauptsache nur eine direkte Zerstörung in den bestrahlten Organen vor, wodurch auch die Abnahme der im Blute zirkulierenden Leukocyten im wesentlichen bedingt sei. Aus der günstigen Beeinflussung des Blutes bei alleiniger Bestrahlung der Milz bei myeloischer Leukämie geht daher auch nach diesen Autoren hervor, daß die Milz einen großen Anteil an der Leukocytenproduktion habe. Von dem Vorhandensein von Leukolysinen im Sinne Helbers und Linsers konnten sie sich nicht überzeugen. Dagegen nehmen sie an, daß sich unter der Bestrahlung gewisse Substanzen bilden, die in die Blutbahn gelangt, die Neubildung von Granulocyten zu

hemmen vermögen. Ein weiterer Erfolg der Röntgenstrahlen liegt nach ihnen in der Reduktion des toxinbildenden leukämisch hyperplastischen Gewebes und der damit erzielten Entgiftung des Organismus.

Klieneberger und Zöppritz, Krause und Ziegler halten ebenfalls ein Toxin im üblichen Sinne für ausgeschlossen und nehmen nur die Entstehung toxischer, die Leukopoese hemmender Substanzen an.

Auch M. Sternberg hält dafür, daß die Röntgenstrahlen teils direkt die Blutbildungsstätten beeinflussen, teils Substanzen entstehen lassen, welche hemmend auf die Neubildung von Leukocyten in anderen nicht bestrahlen Organen des haematopoetischen Apparates einwirken. Arneth denkt gleichfalls an eine Hemmung der Zellbildung. Perthes sucht eine Verlangsamung der Zellteilung unter dem Einfluß von Röntgen- und Radiumstrahlen nachzuweisen.

Nach Grawitz muß die Wirkung der Strahlen eine mehrfache sein und beruht einmal auf der Wirkung von Leukolysinen, die die zirkulierenden weißen Blutkörperchen auflösen, sodann auf einer Verödung der Blutbildungsstätten. Endlich ist der Autor geneigt, einen dritten Faktor anzunehmen, dem er eine regulierende Wirkung supponiert, die der Proliferationstendenz des leukämischen Gewebes eine Schranke setzt.

Alles in allem muß man nach den vorliegenden Beobachtungen mit Nägeli als sicher eine doppelte Strahlenwirkung annehmen: 1) eine indirekte Zerstörung der Leukocyten in den bestrahlten Organen, was bewiesen wird durch die Stoffwechseluntersuchungen von Königer, Rosenstern, Stursberg, Rosenberger, Lossen, Morawitz u. a., wel-

che feststellten, daß nach der Bestrahlung von Leukämikern im Anfang die Auscheidung von Harnsäure im Urin bedeutend vermehrt ist, 2) eine indirekte Beeinflussung der nichtbestrahlten Organe durch ein Röntgentoxin im Sinne einer Verlangsamung der Zellbildung und einer Annäherung der Cytogenese zum normalen Modus. Der Beweis hierfür wird durch die Tatsache erbracht, daß bei günstig beeinflußten Fällen eine weit geringere Harnsäureausscheidung solange besteht, als ein Rezidiv ausbleibt, daß dagegen die Harnsäureausscheidung vermehrt bleibt, wenn zwar die Leukocytenzahl abnimmt, aber das Befinden sich verschlechtert.

Bezüglich des Verhaltens der einzelnen Leukocytenformen gegenüber der Röntgenstrahlenwirkung sind die Ansichten weniger geteilt.

Heineke studierte diese Verhältnisse sehr genau am Tierexperiment. Er setzte Mäuse, Meerschweinchen und Ratten der Röntgenstrahlenwirkung in einer Entfernung von 10—25 cm aus. In wenigen Stunden tritt eine sehr ausgiebige Zerstörung der Lymphocyten und des ganzen lymphatischen Gewebes ein, die nach 24 Stunden abgelaufen ist. Die Lymphocytenkerne zerfallen dabei zu Schollen, die von Phagocyten aufgenommen werden. Bald darauf treten 3 bis 4 mal größere epitheloide Zellen auf und zwar zunächst in den Keimzentren. Sie ordnen sich zwiebelförmig an, verlieren dann ihren Charakter und werden Bindegewebszellen. So wird innerhalb kurzer Zeit alles lymphatische Gewebe in Lymphdrüsen, Milzfollikeln u. s. w. vernichtet. Im Knochenmark zeigt sich der Kernzerfall ebenfalls, indessen etwas später und in ge-

ringerem Umfang und zwar betrifft er die Knochenmarklymphocyten. Viel resistenter sind die eigentlichen Knochenmarkszellen. Sie gehen erst nach 2—3 Tagen zu Grunde, es beginnen damit die ungranulierten Zellen. Der Zerfall erreicht hier seinen Höhepunkt viel später als bei den Lymphocyten, nämlich erst nach Tagen.

Die Experimente lehren also, daß das zerstörte Gewebe einer Regeneration fähig ist, sodaß in relativ kurzer Zeit wieder annähernd normale Verhältnisse vorliegen.

Bei einer zweiten Studie zeigte sich der Unterschied zwischen lymphatischen und myeloischen Zellen geringer, aber doch deutlich ausgesprochen. Beim Meerschweinchen zerfallen zuerst die Lymphocyten, nach 5 Stunden auch ungranulierte Myelocyten, nach 10 Stunden eosinophile und Mastzellen, Riesenzellen, neutrophile Myelocyten und zuletzt polymorphkernige, neutrophile Leukocyten. Nach 15 Stunden zeigen die ungranulierten Myelocyten viele Mitosen. Das Maximum der Zellarmut tritt nach 5—6 Tagen ein. Bei der Regeneration erscheinen zuerst wieder ungranulierte Zellen, am spätesten die Marktzellen.

Den großen Unterschied zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe haben auch Aubertin und Beaujard bestätigt.

Diese am Tierexperiment ermittelten Verhältnisse treffen auch für den leukämisch veränderten menschlichen Organismus zu.

F. Mahnert und E. Schnopfhagen fanden bei einem von ihnen mit Röntgenstrahlen behandelten Fall von myeloischer Leukämie gleichfalls zuerst Abnahme der Lymphocyten, darauf der Myeloblasten, später der Mastzellen, der

neutrophilen Myelocyten und zuletzt der polynukleären Neutrophilen. Auch Hirschfeld gibt an, daß in erster Linie die Lymphocyten der Zerstörung anheimzufallen scheinen.

Die zeitlichen Differenzen in der Empfindlichkeit der einzelnen Leukocytenformen gegen die Röntgenstrahlenwirkung entsprechen jedoch nicht den graduellen Unterschieden etwa in der Weise, daß die von der schädigenden Wirkung zuerst betroffenen Formen, die Lymphocyten, auch die am meisten betroffenen wären. Die Röntgenstrahlen gestalten die Blutzusammensetzung nach dem normalen Modus zu, es werden also die jeweils pathologisch vermehrten Zelliformen vorzugsweise zerstört, bei der myeloischen Leukämie die Myelocyten, bei der lymphatischen die Lymphocyten. Im übrigen gestalten sich die Verhältnisse für die einzelnen Formen der Leukocyten unter der Röntgenbestrahlung nach Joachim, der 16 Leukämien daraufhin untersuchte, folgendermaßen: bei der myeloischen Leukämie zeigen die polynukleären Leukocyten während der Bestrahlung eine starke relative Vermehrung, ebenso die Lymphocyten, die aber meist ihre normale Prozentzahl nicht erreichen. Die relative Zahl der eosinophilen Zellen bleibt unverändert, oder geht herunter. Bei den Mastzellen wird eine gewisse Resistenz gegenüber den Röntgenstrahlen beobachtet, ihre Zahl erreicht nur selten so niedrige Werte wie im normalen Blut. Bei der lymphatischen Leukämie tritt sowohl eine absolute, wie relative Verminderung der Lymphocyten ein, doch nie so hochgradig, wie die der Myelocyten bei der myeloischen Leukämie. Meist bleibt die lymphatische Blutbeschaffenheit bis zu einem gewissen Grade erhalten. Die roten

Blutkörperchen nehmen in einigen Fällen zu und erreichen bisweilen sogar die Norm, in anderen Fällen dagegen nimmt die Anaemie zu.

Mit der Aenderung der Blutzusammensetzung durch die Röntgenstrahlen hängt eine wesentliche Verschiebung im Stoffwechsel zusammen. Die Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach der Bestrahlung und die hierauf bezugnehmenden Arbeiten von Königer, Rosenstern u. s. w. wurden bereits erwähnt. Edsall fand, daß der Gesamtstoffwechsel bezüglich Stickstoff, Harnsäure und Phosphorsäure, sowie der Chloride in hohem Maße vergrößert ist nach der Bestrahlung. P. J. Zuccola bestätigt die Vermehrung der Harnsäure nach der Bestrahung. Jedoch hängt dieselbe nach ihm nicht von der Menge der zerstörten Blutkörperchen ab. Autor bemerkt, daß eine plötzlich auftretende, leichte Verringerung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge während der Behandlung eine Indikation dafür sei, die Sitzungen zu unterbrechen. Auch Decastello und Kienböck fanden eine Vermehrung der Purinkörper im Harn zur Zeit der Abnahme der Leukocyten und der leukämischen Tumoren, darauf folgend wieder Verminderung derselben eventuell bis zu subnormalen Werten. Auch diese Autoren machten die Erfahrung, daß in Fällen, wo trotz Leukocytenverminderung keine Besserung erzielt wurde, die erhöhte Ausscheidung von Alloxurkörpern bestehen blieb. Max Rosenbaum gibt an, daß kein Parallelismus zwischen der ausgeschiedenen Harnsäuremenge und den Leukocytenwerten bestände, vielmehr zeigte die unbehandelte Leukämie mit ihren hohen Leukocytenwerten stark vermehrte Harnsäureausscheidung, während die be-

handelte Leukämie mit gebesserten Leukocytenwerten auch verminderte Harnsäureausscheidung habe. Hieraus schließt der Autor, daß die Besserung durch die Röntgenstrahlen nicht auf vermehrter Leukolyse, sondern auf verminderter Leukoblastik beruhe. Nach Gnaldi tritt bei Bestrahlung Leukämischer zunächst eine beträchtliche Vermehrung der Harnsäurausscheidung auf, die dann mit zunehmender Besserung des Blutbildes einer Verminderung weicht. Diese Verminderung ist nicht streng proportional der Leukocytenverminderung, es kann während der Bestrahlung die Quantität der Harnsäure vermehrt sein, während die Zahl der Leukocyten sich vermindert. Gnaldi fand gleichfalls eine Verminderung der ausgeschiedenen Alloxurbasen im Urin bei Besserung des Allgemeinbefindens. Auch der Stickstoff im Urin erfährt nach dem Autor bei der Bestrahlung zunächst eine Vermehrung, dann eine Verminderung.

Mehrere andere Autoren wie Przibram und Rotki, Boekelmann und van Hoogenhuyze, sowie B. Vas bestätigen die genannten Veränderungen im Stoffwechsel.

In neuerer Zeit entdeckte man auch eine Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Eisenstoffwechsel des Leukämikers. Der Leukämiker scheidet im Stuhl weniger Eisen aus als der Gesunde. Rudolf Bayer stellte nun fest, daß die Bestrahlung eine erhebliche Vermehrung der Eisenausfuhr im Stuhl zur Folge habe. Autor stellt sich vor, daß die Röntgenstrahlen in dem Eisenstoffwechsel der Milz auf dreierlei Weise eingreifen: 1. durch Steigerung des Zellzerfalls, 2. durch funktionelle Schädigung der Milz in ihrer Eisenretention, 3. durch Mobilisierung des in der Milz

aufgestapelten Reserveeisens. Dieser Anstieg der Eisenausfuhr im Stuhl ist bei isolierter Milzbestrahlung größer als bei isolierter Bestrahlung der Röhrenknochen.

Da hier von der gesamten biologischen Wirkung der Röntgenstrahlen auf den leukämisch veränderten Organismus die Rede ist, muß auch gewisser, höchst unwillkommener Begleiterscheinungen der Röntgentherapie der Leukämie Erwähnung getan werden. Bei allzu rapidem Untergang von Leukocyten kommt es nämlich, wahrscheinlich infolge von Resorption von Zerfallsprodukten zu bedenklichen Symptomen von Toxämie. So berichten Julius von Elischer und Karl Engel, daß von ihren 19 mit Röntgenstrahlen behandelten Fällen mehrere bis dahin fieberlose Patienten im Anschluß an die ersten Bestrahlungen klötzlich Fieber bekamen, ferner Albuminurie, Mattigkeit, Erbrechen und Diarrhöen, eventuell auch Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins. Meistens verschwanden diese toxämischen Symptome sehr rasch, in einem Fall dagegen trat der Tod ein. Andere Autoren bestätigen derartige Beobachtungen.

Das Auftreten von Toxämie trotz kurzer Sitzungen und Vermeidung der Nachbarschaft der Milz ist nach Stengel und Pancoast ein ungünstiges Prognostikum.

Auch A. v. Decastello und Kienböck beobachteten heftige gastrointestinale Erscheinungen mit Abnahme des Körpergewichts nach Bestrahlungen. Bei Verabreichung der Strahlen nach der expeditiven Methode, d. h. Anwendung maximaler Strahlenmengen unter Einschaltung längerer Pausen, sahen sie außerdem öfter zunächst eine

Verminderung von Hämoglobin und Erythrocyten, die sich indessen nach Tagen oder Wochen wieder hob.

Einen bemerkenswerten Fall von Toxämie teilt R. Kloster mit. Er bestrahlte einen Leukämiker zunächst mit gutem Erfolg. Hierauf trat ein Rezidiv ein. Nun erschien bei abermaliger Bestrahlung nach 6 Sitzungen plötzlich Unwohlgefühl, die Milz wurde klein, das Gesicht ikterisch, die Drüsen waren zusammengeschrumpft, im Urin traten Eiweiß und große Mengen Harnsäure auf. Im Blute wurden zu der Zeit nur sehr spärlich Leukocyten gefunden, sehr rasch trat der Exitus ein, und zwar unter den Symptomen einer aufsteigenden Paralyse.

Nägeli rät, die Sitzungen sofort zu unterbrechen, wenn Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Durchfälle, höheres Fieber und Kraftlosigkeit auftreten. Als sehr wichtig bezeichnet er die alsdann feststellbare Abnahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, das charakteristisch wäre für die günstige Beeinflussung der Krankheit, daß oft zuerst die Anämie gebessert wird, und daß Appetit und subjektives Wohlbefinden schon dann auftreten, wenn die Abnahme der Leukocyten gering ist oder noch ganz fehlt. Er betrachtet Eintreten der Anämie mithin ebenfalls als ein ungünstiges Prognostikum.

Bezüglich der bei der Bestrahlung einzuhaltenden Technik gehen die Meinungen noch sehr auseinander, ohne daß die Erfolge erheblich divergieren. Bei vorhandenem Milztumor wurde meist die Milz bestrahlt, ferner Lymphdrüsenpakete. Andere Autoren, wie z. B. Stengel und Pancoast, empfehlen, lieber direkt die Knochen zu be-

strahlen. Nägeli dagegen scheint die direkte Strahlenwirkung auf das Knochenmark wegen der schützenden Knochenhülle eine geringere zu sein als die indirekte durch die Bestrahlung der Milz. Nach ihm ist die Bestrahlung der Milz am erfolgreichsten. Indessen warnt er vor der hierbei besonders großen Gefahr der Dermatitis, weshalb er empfiehlt, nur kurze Zeit mehrmals nacheinander die Milz zu bestrahlen, in der Zwischenzeit die Lymphdrüsenpakete und Knochen. Für die Bestrahlung nimmt er mittelharte Röhren und fordert einen Minimalabstand zwischen Röhrenoberfläche und Körper von 40 cm. A. v. Decastello und R. Kienböck geben in der eingehenden Bearbeitung ihres mit Röntgenstrahlen behandelten Materials von 18 Leukämiefällen die Anweisung, bei gemischtzelliger (myeloischer) Leukämie ausschließlich die Milz zu bestrahlen, auch um andere Organe zu beeinflussen. Bei der lymphatischen Leukämie sind nach ihm Milz und sämtliche Drüsentumoren zu behandeln. Von den Verabreichungsarten verdient nach ihrer Meinung die Expeditivmethode den Vorzug, d. h. die Anwendung seltener aber intensiver Bestrahlungen im Gegensatz zur Primitivmethode, die in der täglichen Applikation schwacher Bestrahlungen besteht bis zur schwachen Hautreaktion ohne Messung der verabreichten Lichtmenge. Als erforderliche Lichtmengen geben die Autoren 10 Holzknechtsche Einheiten oder nach dem Kienböckschen Quantimeter 10 x an. Besonders angebracht erscheint die Expeditivmethode bei lymphatischer Leukämie, wo die Bestrahlung zahlreicher Körperregionen nach der Primitivmethode zu zeitraubend wäre. Die applizierte Lichtmenge ist nach einem dosimetrischen

Verfahren zu messen. Bei Beginn der Behandlung raten die Autoren die Anwendung mäßiger Lichtmengen, wodurch die Röntgentoxämie und die Zerstörung der Erythrocyten vermieden würde, später könnten energischere Bestrahlungen stattfinden. Dann ist auch die Applikation größerer Tiefendosen indiziert, d. h. die Anwendung harter Röhren, Vergrößerung der Focushautdistanz, dabei Bedeckung der Hautpartie mit Aluminium- oder Lederstrahlenfilter. Therapeutisch erweisen sich die stark penetrierenden Strahlen nach v. Decastello und Kienböck als am wirksamsten.

Ich möchte hier für die Technik der Bestrahlung ferner die autoritative Ansicht Levy-Dorns folgen lassen, der die Mehrzahl der Patienten von Grawitz behandelte. Er schreibt: „Die Röntgenstrahlen haben bei der Therapie der Blutkrankheiten die doppelte Aufgabe, erstens mit Schonung der Haut die blutbereitenden Organe und zweitens das kreisende Blut selbst in möglichster Ausdehnung zu treffen und zu verbessern. Die Wirkung in die Tiefe wird am besten erreicht, indem man Strahlen von möglichst großer Durchdringungskraft und einem großen Abstande des Strahlenherdes von der Haut wählt. Die Schonung der Haut kann u. a. auch dadurch vermehrt werden, daß man die inneren Organe von verschiedenen Stellen aus in Angriff nimmt. Der Aufgabe, möglichst viele Strahlen in den Körper und damit in das Blut zu leiten, wird nicht allein dadurch genügt, daß man die Intensität der Strahlen steigert, sondern auch, worauf merkwürdigerweise bisher nicht geachtet wurde, indem man die Bestrahlungsfläche vergrößert.

Die von mir in der Praxis bewährt gefundene Methode ist folgende: Die Entfernung der Röntgenröhren (Antikathode) von der Haut beträgt je nach der Leistungsfähigkeit des Instrumentariums und dem Umfange der Bestrahlungsfläche 25—50 cm.

Die Bestrahlungsfläche ist möglichst groß zu wählen, ihre Form ist am Rumpfe ebenso breit, wie lang, an den Extremitäten länger als breit. Das Rohr steht über dem Schnittpunkt der Diagonalen, der Durchmesser des Bestrahlungsfeldes beträgt 20—30 cm.

Die in jeder Sitzung verabfolgte Dosis beträgt etwa ein Siebentel des zulässigen Maximums, d. h. erst die siebenfache Menge würde eine Dermatitis ersten Grades hervorrufen. Nach dem Holzknechtschen Chromoradiometer handelt es sich dabei um $\frac{4—5}{7}$ H. Die Messung selbst kann jeder nach der ihm geläufigen Methode vornehmen. Maßgebend ist aber dafür die kürzeste Entfernung der Antikathode von der Haut.

Die verabfolgten Strahlen sind mittelhart (Nr. 10 und mehr nach dem Kryphoradiometer von Wehnelt). Die Zahl der Sitzungen für jede bestrahlte Fläche übersteigt gewöhnlich nicht sechs, und zwar meist jeden zweiten Tag, mit je 10 Minuten Bestrahlungsdauer."

Die durch die Röntgentherapie involvierten Gefahren, die bereit früher erwähnt wurden (Autointoxikation durch Leukocytensturz, Zerfall von Erythrocyten), machen es bei der Verabreichung der Strahlen zur Pflicht, einerseits die applizierten Strahlen sowohl ihrer Intensität wie ihrer Menge nach genau zu dosieren, andererseits den

Patienten einer dauernden Kontrolle zu unterziehen. Mit Recht machen Nägeli, Rieß und andere Autoren dabei aufmerksam, daß diese Kontrolle nicht allein in einer Beobachtung des Blutbildes, sondern vor allem in der gesamten klinischen Beurteilung des behandelten Leukämikers zu bestehen hat.

Was die Erfolge der Röntgentherapie bei Leukämie anlangt, so hat sich ergeben, daß die einzelnen Formen der Leukämie in dieser Hinsicht ziemlich erhebliche Abweichungen von einander aufweisen. A. v. Decastello und Kienböck erzielten bei der chronischen, myeloischen Leukämie in etwa 90% der Fälle, bei der chronischen lymphatischen in 70% Besserung. Ueberhaupt geben die meisten Autoren bei den chronischen Formen der Leukämie in der Mehrzahl der Fälle Besserung an. Anders bei den akuten Formen. Nach C. H. Aubertin sind die akute lymphatische Leukämie, die schnell verlaufenden Formen der chronisch-lymphatischen Leukämie, und die akute myeloische Leukämie kaum durch Röntgenstrahlen zu beeinflussen. Dasselbe stellen Hirschfeld, A. Stengel und Pancoast und andere Autoren fest. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die chronischen Formen der Leukämie eine günstige Prognose bezüglich der Röntgentherapie geben, unter ihnen besonders die myeloischen, weniger die lmphatischen, während die akuten Fälle in der Hauptsache sich refraktär verhalten. Rezidive sind nach der allgemeinen Erfahrung schwerer zu beeinflussen als Fälle, die zum ersten Male der Bestrahlung unterworfen werden. Fälle mit extremer Anämie scheinen für die Röntgentherapie eine ungünstige Prognose zu geben.

Ferner gibt es seltene Fälle von Leukämie, die durch die Röntgenstrahlen anstatt symptomatisch gebessert zu werden, vielmehr verschlechtert werden. So weist Pappenheim darauf hin, daß gelegentlich bei allzu intensiver Bestrahlung akute, gemischtzellige Leukämie durch Herabdrücken der Zellzahl in akute Stammzellenleukämie übergehen kann.

Joachim beschrieb einen Fall von sogen. Mastzellenleukämie, bei dem die Mastzellen sich relativ vermehrten, d. h. wo die absolute Zahl der Mastzellen sich bedeutend weniger verminderte als die absolute Zahl der Gesamtleukocyten. In diesem Falle trat sehr bald der Tod ein. Daher schließt Joachim erstens, daß die Mastzellen gegenüber Röntgenstrahlen bedeutend resistenter sind als die übrigen Leukocyten, zweitens daß den Röntgenstrahlen in Fällen von Mastzellenleukämie eine schädliche Wirkung zukommt.

Schließlich scheinen nach M. Sternberg die Röntgenstrahlen unter Umständen sogar Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates hervorrufen zu können. Es sind dem Autor vier Aerzte bekannt, welche berufsmäßig lange Zeit mit Röntgenlicht gearbeitet haben und an Leukämie, Pseudoleukämie und Lymphosarkom zugrunde gegangen sind.

Ich hatte nun selbst Gelegenheit, im hiesigen Krankenhause einen Fall von chronischer myeloischer Leukämie mit riesigem Milztumor und sehr schlechtem Allgemeinbefinden mit Röntgenstrahlen zu behandeln und mich von dem auffallenden Erfolg dieses Mittels zu überzeugen, der jetzt bereits 4 Monate anhält. Wenn nun auch ein erfolg-

reich mit Röntgenstrahlen behandelter an Leukämie leidender Patient keine Seltenheit mehr darstellt, so beansprucht dieser Fall doch deshalb ein besonderes Interesse, weil im Anschluß an die Bestrahlung eine Exstirpation der Milz vorgenommen wurde.

Die Patientin, Frau N., ließ sich im Oktober 1911 einen Zahn im Oberkiefer extrahieren. Bei dieser Gelegenheit trat eine äußerst starke Blutung auf, die trotz aller Stillungsversuche mehrere Tage anhielt und die Patientin derart schwächte, daß sie zu Bett gehen mußte. Bald darauf bemerkte die Patientin heftige Schmerzen im Unterleib unterhalb des linken Rippenbogens, die nach dem Rücken zu ausstrahlten. Die Schwäche nahm immer mehr zu. Im August 1912 hatte die Patientin ein Gefühl der Völle und des Hinabdrängens im Unterleib, das täglich stärker wurde. Sie suchte deshalb einen Arzt auf, der sie dem Krankenhaus überwies.

Die 41jährige Patientin, die in relativ günstigen äußeren Verhältnissen lebt, gab an, schon von Kindheit an sehr blutarm gewesen zu sein. Sie wurde deshalb einmal lange Zeit im Krankenhaus behandelt. Als Kind hatte sie Röteln, Keuchhusten, Ziegenpeter und Gesichtsrose überstanden. Vor 6 Jahren war sie wegen Eierstocksentzündung in ärztlicher Behandlung gewesen. Geburten oder Fehlgeburten wurden nicht durchgemacht. Der Vater der Patientin ist verunglückt, die Mutter an Leberkrebs gestorben, die Geschwister sind angeblich alle gesund.

An Beschwerden im verflossenen Jahre wußte die Patientin außer den bereits genannten anzuführen heftige Kopfschmerzen, ein öfter auftretendes Oedem am linken

Unterschenkel und eine längere Zeit hindurch andauernde heftige Diarrhöe.

Bei der Aufnahme in das Krankenhaus erwies sich die Patientin als ein mittelgroßes, ziemlich grazil gebautes Individuum von blasser, leicht ikterischer Hautfarbe. Das Allgemeinbefinden der Patietin war erheblich alteriert, der Appetit äußerst gering, die Schwäche so groß, daß die Patientin sich nur mit Mühe auf den Beinen halten konnte. Dazu kam eine hochgradige Dyspnoe.

Lunge und Herz wiesen keine Besonderheiten auf. Im Abdomen fühlte man linkerseits unterhalb des Rippenbogens einen enormen, unbeweglichen Tumor von glatten Konturen und längsovalem Umriß, der bis ins Becken hinabreichte und in seinen unteren Partien die Mittellinie nach rechts bedeutend überschritt, offenbar die stark vergrößerte Milz. Die Leber war nicht palpabel. Im Urin kein Zucker, kein Eiweiß, kein Gallenfarbstoff. Die Geschlechtsorgane waren normal.

Das Allgemeinbefinden der Patientin, die anamnestischen Erhebungen und der riesige Milztumor rechtfertigten den Verdacht auf das Bestehen einer Leukämie, der durch die Blutuntersuchung zur Gewißheit wurde.

Die Zählung der weißen Blutkörperchen mittels der Thomas-Zeißschen Zählkammer und bei Verdünnung des Blutes mit 1%iger Essigsäure ergab 425 000 Leukocyten in 1 cmm Blut. Das mit eosinsaurem Methylenblau nach May-Grünwald gefärbte Blutpräparat zeigte als auffälligste Erscheinung eine große Menge großer, mononukleärer, neutrophil gekörnter Leukocyten, also Myelocyten, daneben in geringerer Menge ungranulierte Vorstufen

derselben, Myeloblasten. Ferner traten eosinophile und besonders auch Mastzellen durch ihre Färbung im Blutbilde stark hervor. Lymphocyten, vorwiegend die kleinere Form derselben, waren nur in vereinzelten Exemplaren vorhanden. Die Besichtigung der roten Blutkörperchen ergab einzelne kernhaltige Erythrocyten und eine, wenn auch nicht hochgradige Poikilocytose. Die bei Leukämie meist auftretende Zunahme der Blutplättchen war ebenfalls unschwer zu erkennen. Eine Zählung der Blutköperchen im gefärbten Präparat ergab ein Verhältnis der weißen zu den roten von 1: 9,5. Das prozentuale Verhältnis der einzelnen Formen der Leukocyten untereinander gestaltete sich folgendermaßen:

Polynukleäre, neutrophile Leukocyten	39,1%
Myelocyten	44,0%
Myeloblasten	7,4%
Mastzellen	4,2%
Eosinophile	3,6%
Lymphocyten	1,3%

Der Hämoglobingehalt des Blutes betrug 50%. In einer Blutprobe, die kurze Zeit gestanden hatte, waren Charcot-Leydensche Kristalle nachweisbar.

Nach dem Blutbefund mußte die Diagnose auf chronische myeloische Leukämie gestellt werden.

Es wurde nun zunächst eine Arsenkur eingeleitet. Zur Verwendung kam die Solutio Fowleri. Begonnen wurde mit 3 mal täglich 3 Tropfen, es wurde bis auf 3 mal täglich 15 Tropfen gestiegen, sodann wieder heruntergegangen. Nach 4 Wochen war indessen weder das Blutbild, noch der Allgemeinzustand irgendwie erkennbar ge-

bessert. Im Gegenteil hatte sich das subjektive Befinden erheblich zum schlechteren gekehrt. Der Milztumor hatte nämlich allmählich eine derartige Größe erreicht, daß die Zwerchfellatmung, zumal bei horizontaler Rückenlage der Patientin, außerordentlich behindert wurde, und die Kranke bei gelegentlichem Lagewechsel den qualvollsten dyspnoischen Zuständen ausgesetzt war. Dazu kam eine wesentliche Beeinträchtigung der Ernährung durch den Milztumor insofern, als schon bei geringer Füllung des Magens sich ein lästiges Druck- und Beklemmungsgefühl in der Magengegend bei der Patientin einstellte, und sie so an der weiteren Nahrungsaufnahme hinderte.

Unter diesen Umständen war ein Verweilen bei der Arsenmedikation nicht mehr ratsam und eine möglichst rasche Beseitigung der bedenklichen Symptome durch Entfernung des Milztumors als nächstes Ziel der Therapie geboten. Indessen wurde von einer sofortigen Exstirpation der vergrößerten Milz Abstand genommen.

Die über die Exstirpation der Milz bei Leukämie gewonnenen Erfahrungen sind zum größten Teil in einer Arbeit von Vanverts aus dem Jahre 1897 (De la splénectomie, Thèse Paris) niedergelegt. Der Verfasser hatte 29 Fälle von Splenectomie bei Leukämie in der Literatur gefunden und zusammengestellt. Lindner fügt in seiner diese Statistik erwähnenden Arbeit aus dem Jahre 1906 noch einen Fall von Küster aus dem Jahre 1878 und 3 neuere Fälle hinzu. Von diesen 33 Fällen sind nur 5 von der Operation wiederhergestellt worden. Einer dieser Fälle wird stark in bezug auf richtig gestellte Diagnose angezweifelt. Die vier übrigen Fälle gestalteten sich so:

1. Henri Hartmann (Congrès français de chir. 1895). Operation im April 1894. Heilung von der Operation. 1897, also nach 3 Jahren, Allgemeinbefinden gut, trotzdem Blutbefund nie normal.

2. v. Burckhardt (Arch. f. klin. Chir. 1892). Heilung von der Operation. In der nächsten Zeit Besserung. Nach 3 Monaten Exitus. Blutbefund hatte sich nicht wesentlich geändert.

3. v. Burckhardt (ibid.) Operation 1890. Heilung von der Operation. Kaum nennenswerte Besserung. Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen von 1 : 105 auf 1 : 50 zurückgegangen.

4. Carstens (Journal of the Americ. med. assoc. 1901). Heilung von der Operation. 8 Monate später blühendes Aussehen, normaler Blutbefund. Seit der Entlassung Gewichtszunahme um 50 kg.

Diese günstig verlaufenen Splenektomien bei Leukämie stellen, wie wir sehen, nur einen verschwindend kleinen Bruchteil der angeführten 33 Fälle dar. Bei 28 von ihnen, also bei der weitaus größeren Zahl, trat der Tod bereits nach Stunden oder Tagen post operationem ein. Die unmittelbare Todesursache war in fast allen Fällen Verblutung oder Collaps.

Bekanntlich ist ja bei allen schwereren Leukämien fast ausnahmslos eine hochgradige haemorrhagische Diathese vorhanden. Diese Gefahr bei der Splenektomie ist um so größer, als einerseits gerade der Leukämiker Blutverluste besonders schlecht verträgt und andererseits der leukämische Milztumor zahlreiche peritonitische Adhäsionen aufzuweisen pflegt, bei deren Lösung leicht das

lockere Milzgewebe lädiert werden kann, aus dem es dann wie aus einem Schwamm blutet.

Trotz des entmutigenden Resultates der Statistik ist nun Lindner nicht geneigt, die Exstirpation der leukämischen Milz ganz aufzugeben. Allerdings sind dem Autor hierfür gänzlich gegen vordem veränderte Gesichtspunkte maßgebend. Die operative Entfernung der Milz bei Leukämie wurde früher durchgehends zum Zwecke einer günstigen Beeinflussung der Krankheit selbst vorgenommen. Lindner ist nun der Ansicht, daß a priori eine günstige Einwirkung der Milzexstirpation auf die Leukämie nicht mehr so ganz undenkbar sei unter Berücksichtigung der guten Erfolge der Splenektomie bei Bantischer Krankheit. Dann aber könne gelegentlich ein leukämischer Milztumor derartig schwere subjektive Erscheinungen machen, daß aus diesem Grunde schon die Splenektomie angezeigt sei, ähnlich wie man auch bei anderen Krankheiten gelegentlich gefahrvolle, symptomatische Eingriffe vornimmt.

Für diese Palliativoperation scheidet der Verfasser von vornherein die Fälle aus, „die überhaupt oder nach dem Befunde bei der Laparotomie als noli me tangere gelten müssen: fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, hochgradige Anaemie, ausgedehnte Adhäsionen sind Kontraindikationen, die ungestraft nicht vernachlässigt werden dürfen. Handelt es sich dagegen um mildere Fälle, Patienten von gutem Kräftezustand, Milztumoren ohne ausgedehnte Adhäsionen, und werden durch die letzteren sehr peinliche örtliche Störungen ausgelöst, so wird man ex indicatione symptomatica zweifellos operieren dürfen".

Anschließend teilt der Autor einen einschlägigen Fall

von Leukämie mit, bei dem er wegen Behinderung der Nahrungsaufnahme durch den Milztumor die Splenektomie vornahm mit dem Erfolge, daß die Operation gut überstanden wurde und nach zwei Jahren die Patientin noch gutes Allgemeinbefinden zeigte bei bedeutend herabgesetzter Leukocytenzahl.

Aus der neueren Zeit teilt Küttner eine gut verlaufene Splenektomie bei myeloischer Leukämie mit, die ebenfalls wegen subjektiver Beschwerden infolge der großen und verlagerten Milz notwendig wurde. Er empfiehlt diesen Eingriff bei chronischer myeloischer Leukämie stets, wenn der Milztumor Beschwerden macht, vorausgesetzt, daß der Kräftezustand günstig ist und keine Zeichen von haemorrhagischer Diathese oder Verwachsungen vorhanden sind.

Auch Ziegler exstirpierte in neuerer Zeit eine leukämische Milz, wie es scheint in der Hoffnung, dadurch den Krankheitzprozeß zu beinflussen. Nach 2½ Monaten war der Allgemeinzustand sehr gut, aber die Leukämie noch nicht gebessert. Nach Ansicht des Autors ist die Berechtigung zur Milzexstirpation theoretisch nicht zu bestreiten, aber der Erfolg noch nicht günstig.

E. Richlak betont die große Gefährlichkeit der Splenektomie bei Leukämie und beschränkt die Operation auf die Fälle mit vitaler Indikation. Gegen die starke leukämische Blutung empfiehlt er an erster Stelle eine subkutane Injektion normalen Blutserums.

Nach H. Hirschfeld ist jede Milzexstirpation bei Leukämie strengstens kontraindiziert. Der Autor spricht die Vermutung aus, daß die Gegenwart der Milz im Organis-

mus notwendig sei, da man auch nach der Exstirpation relativ kleiner Milzen, wo von Chocwirkung und dergleichen kaum die Rede sein konnte, gleichfalls den Tod eintreten sah, während bekanntlich die operative Entfernung der oft sehr großen Milz bei Bantischer Krankheit nicht nur gut vertragen wurde, sondern sogar zur Heilung führte.

Nägeli verwirft unter Hinweis auf die Statistik von Lindner die Exstirpation der leukämischen Milz gleichfalls vollkommen. Zum Zwecke einer Beeinflussung des Krankheitsprozesses ausgeführt, seien derartige Versuche als grobe Verirrungen und vollständiges Verkennen des Wesens der Leukämie zu verurteilen.

So gehen, wie man sieht, die Ansichten der Autoren über die Berechtigung zur Splenektomie bei Leukämie erheblich auseinander.

Für unseren Fall war die Ansicht Lindners von besonderem Interesse, da auch hier eine von dem Autor gebilligte indicatio symptomatica zur Splenektomie vorlag. Trotzdem konnten wir uns in Anbetracht der riesigen Dimensionen des Milztumors und der haemorrhagischen Diathese der Patientin, für die die im Verlaufe der Krankheit aufgetretene, sehr starke Zahnblutung genügend Zeugnis ablegte, nicht ohne weiteres zu diesem Eingriff verstehen.

Unter diesen Umständen erschien es am ratsamsten, zunächst erst mit Hilfe der Röntgentherapie die Milz auf ein annähernd normales Volumen zu reduzieren und durch Aufbesserung der Blutbeschaffenheit eine Verminderung der haemorrhagischen Diathese zu erzielen, um dann erst unter bedeutend günstigeren Verhältnissen die Entfernung der Milz vorzunehmen.

Ende September 1912 wurde mit den Bestrahlungen begonnen. Zuvor wurden die Grenzen des Milztumors durch vorsichtige Aufzeichnung mit dem Lapis infernalis auf die äußere Haut fixiert, um die Verkleinerung des Organs genau verfolgen zu können. Zur Anwendung gelangte eine Röhre von mittlerer Härte (No. 10 nach dem Kryphoradiometer von Wehnelt). Der Abstand der Antikathode von der Haut betrug 40 cm, die Stromstärke 8 Ampère. Als Bestrahlungsobjekt diente ausschließlich die Milz und zwar wurde sie zunächst von vorn in Angriff genommen. Die Umgebung der Milz wurde mit Staniolpapier bedeckt. Die Bestrahlungszeiten gestalteten sich wie folgt:

1. Bestrahlung am 24. XI. 12. 2 Minuten
2. Bestrahlung am 27. XI. 12. 4 Minuten
3. Bestrahlung am 30. XI. 12. 6 Minuten

Einen Tag nach jeder Bestrahlung wurden Blutpäparate angefertigt, gefärbt und einer eingehenden Kontrolle unterzogen.

Eine wesentliche Veränderung des Blutbildes ließ sich nach diesen ersten Bestrahlungen noch nicht feststellen. Dagegen hatte die Milz bereits eine auffallende Verkleinerung erfahren, die ungefähr 3 cm in allen Dimensionen betrug. Dementsprechend hatten auch die Atmungsbeschwerden schon bedeutend nachgelassen. Die Patientin fühlte sich derart erleichtert, daß sie dem Verlangen ihres Mannes, das Krankenhaus zu verlassen, nachgab. Infolgedessen konnten nunmehr die Bestrahlungen nicht mehr in der gewünschten systematischen Weise fortgesetzt werden, und gewisse Unregelmäßigkeiten waren nicht zu vermeiden.

Es folgte zunächst noch eine Bestrahlung am 4. Oktober 1912 von 6 Minuten Dauer. Als die Patientin am 10. Oktober wieder erschien, hatten sich die durch die leichte Aetzung zum Zwecke der Fixierung der ursprünglichen Milzgrenzen betroffenen Hautpartien wohl unter der scheuernden Einwirkung der Kleider abgelöst, sodaß diese Stellen ohne den Schutz der Hautdecke den Strahlen ausgesetzt gewesen wären. Daher wurden die Bestrahlungen unterbrochen. Die Patientin erhielt einen Salbenverband.

Nachdem sich die Hautdefekte wieder ersetzt hatten, konnten am 25. Oktober 1912 die Sitzungen wieder aufgenommen werden. Die Bestrahlungen wurden in der gleichen Weise wie anfangs gehandhabt und waren von einer durchschnittlichen jedesmaligen Dauer von 6 Minuten. Auch jetzt wurden Blutbild und Allgemeinbefinden dauernd sorgfältig kontrolliert. Die Sitzungen wurden so bis zum 2. Januar 1913 fortgesetzt, ihre Anzahl betrug in dieser Zeit 18. Von der fünften Sitzung ab wurde die Milz vom Rücken aus bestrahlt, von der zehnten ab wieder von vorn, von der sechzehnten ab abermals von hinten.

Während dieser Zeit fand eine ununterbrochen fortschreitende Verkleinerung der Milz statt. Auffallend war, daß diese Verkleinerung nicht in regelmäßiger Weise erfolgte: während nämlich anfänglich die Volumabnahme sehr rasch vor sich ging, begann ungefähr nach der neunten Bestrahlung, als die Milz noch 3 Querfinger breit den Rippenbogen überragte, eine Periode, die bis zur 17. Bestrahlung anhielt, während welcher die Abschwellung des Milztumors nur sehr geringe Fortschritte machte. Von da

ab ging die Verkleinerung des Organs wieder rascher vorwärts, sodaß am 3. I. 1913 nach der 22. Bestrahlung die Milz nicht mehr palpabel war.

Hand in Hand mit der Milzverkleinerung ging eine wesentliche Aufbesserung des Blutbildes. Am 3. Januar 1913 betrug die Gesamtzahl der Leukocyten im cmm Blut nur noch 14500. Die prozentualen Verhältnisse der einzelnen Leukocytenformen waren diese:

Polynukleäre, neutrophile Leukocyten 70,5%
Myelocyten 2,5%
Eosinophile Leukocyten 3%
Mastzellen 4%
Lymphocyten 20%

Der Haemoglobingehalt des Blutes betrug 70%.

Was das Allgemeinbefinden der Patientin anbelangt, so hatte sich dieselbe während der ganzen Zeit der Bestrahlung dauernd wohl gefühlt. Die einzigen Klagen betrafen gewisse ziehende Schmerzen in der linken Seite des Unterleibs, die besonders im Beginn der Behandlung zur Zeit der rapiden Milzverkleinerung bemerkt wurden, und wohl darauf zurückzuführen sind, daß die perisplenitischen Verwachsungen durch die sich verkleinernde Milz gewissen Zerrungen ausgesetzt waren. Im übrigen aber hatte sich der Allgemeinzustand der Patientin erheblich gebessert. Die vor der Behandlung ganz darniedergelegene Eßlust hatte sich wieder eingestellt, die Müdigkeit und Schwäche waren zwar immer noch vorhanden, aber in weit geringerem Grade als früher. Das beste Zeugnis für die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes legte indessen die Erhöhung des Körpergewichts von 105 auf 111 Pfund ab,

die um so auffälliger ist, als man den ganzen riesigen Milztumor in Anrechnung bringen muß, der vorher mit in die Wagschale gefallen war.

Der Zustand der Patientin war nunmehr auf den für die Exstirpation der Milz wünschenswerten Punkt gebracht. Die Operation wurde am 6. Januar 1913 von Herrn Dr. Seefisch vorgenommen.

In Narkose wurde ein 15 cm langer Schnitt parallel zum linken Rippenbogen gelegt. Schon bei den ersten Schnitten war zu bemerken, daß von einer besonderen hämorrhagischen Diathese keine Rede mehr sein konnte. Es wurde trotzdem eine besondere sorgfältige Versorgung der blutenden Gefäße vorgenommen. Nach Eröffnung des Peritoneums und stumpfer Lösung mehrerer kleiner perisplenitischer Verwachsungen wurde die Milz vorgewälzt. Es zeigte sich, daß der hintere Pol des Organs, der offenbar infolge seiner topographischen Verhältnisse den Röntgenstrahlen weniger erreichbar gewesen war, doch noch eine gewisse Vergrößerung aufwies, die indessen nicht derart war, daß sie der Entfernung der Milz irgend welche Schwierigkeiten entgegengesetzt hätte. Diese ging vielmehr nach sorgsamer Unterbindung des Milzstiels gut von statten. Es folgte Naht des Peritoneums und der äußeren Bauchdecken, dann Heftpflasterverband.

Die Messung der entfernten Milz ergab:

Längsdurchmesser 14 cm
Breite des vorderen Pols 4 cm
Breite des hinteren Pols 6 cm
Dicke des vorderen Pols 2 cm
Dicke des hinteren Pols 4½ cm

Das Gewicht betrug 350 g.

Nach dem Erwachen aus der Narkose stellten sich ziemlich heftige Schmerzen bei der Patientin ein, die mit Einzeldosen von 0,01 Morphium subkutan bekämpft wurden. Eine unbedeutende Herzschwäche wurde mit kleinen Dosen Digitalis behoben. Die Temperatur stieg am Tage nach der Operation auf 38,0°, sank am folgenden Tage aber schon zur Norm ab. Von nun ab erholte sich die Patientin rasch.

Am 16. Januar 1913 wurde der erste Verband entfernt und die Nähte wurden herausgenommen. Die Wunde war per primam intentionem geheilt.

Am 20. Januar konnte die Patientin bereits für kurze Zeit außer Bett sein und am 25. Januar das Krankenhaus verlassen.

Die nach der Operation täglich vorgenommenen Blutuntersuchungen hatten konstant dieselbe Leukocytenzahl und dasselbe prozentuale Verhältnis der einzelnen Formen der Leukocyten, wie unmittelbar vor der Operation gezeigt.

Das Allgemeinbefinden der Patientin war beim Verlassen des Krankenhauses bereits wieder ein recht gutes. Der Appetit ließ nichts zu wünschen übrig, der Kräftezustand war so weit wiederhergestellt, daß die Patientin längere Zeit auf dem Korridor spazieren gehen konnte. Das Gewicht betrug 107 Pfund.

In der Folgezeit stellte sich die Patientin wiederholt im Krankenhaus vor, das letzte Mal am 5. Mai 1913. Der Blutbefund war dauernd auf dem Standpunkt vom 3. Januar geblieben. Das Allgemeinbefinden hatte sich weiter gebessert. Die Patientin fühlte sich in jeder Hinsicht recht wohl. Sie aß reichlich, machte ohne Mühe längere Spa-

ziergänge und stieg ohne Beschwerden die Treppen zu ihrer 4 Stock hohen Wohnung hinauf. Das Körpergewicht war auf 120 Pfund gestiegen.

Es ist uns also gelungen, bei einem Fall von chronisch-myeloischer Leukämie neben einer bis jetzt anhaltenden Besserung der Krankheit an und für sich eine Beseitigung der durch den riesenhaften Milztumor bedingten, lebensgefährlichen Erscheinungen von Seiten der Atmung und der Ernährung zu erreichen und die Gefahr ihrer Wiederkehr für immer auszuschließen. Das dabei angewandte Verfahren — zunächst Verkleinerung der Milz bis zur Norm und annähernd normale Gestaltung des Blutbildes durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen, dann nachdem so die hämorrhagische Diathese zum Schwinden gebracht war, die nunmehr gefahrlose Exstirpation der Milz — stellt eine nicht zu unterschätzende symptomatische Behandlungsmethode dar, die in Fällen mit gleichliegenden Verhältnissen stets Berücksichtigung verdient, und die wir nach den damit gemachten Erfahrungen in jedem ähnlichen Fall wiederholen würden.

Soweit aus der Literatur ersichtlich ist, kam diese Therapie in unserem Falle zum ersten Mal zur Anwendung. Ein darauf hinzielender Vorschlag wurde, soweit feststellbar, nur einmal bei Gelegenheit eines Vortrags über einen Fall von Leukämie mit Exstirpation der vergrößerten Milz durch Küster angedeutet. (Deutsche med. W. 1910).

Ich möchte schließlich einem Gedanken Ausdruck geben, der sich uns unter dem unmittelbaren Eindruck des günstigen und jetzt noch immer unverändert anhaltenden Erfolges unseres Verfahrens aufgedrängt hat.

Bei unserer im Grunde vollkommenen Unkenntnis über das Wesen der Leukämie sowohl als über die gesamte Bedeutung der Milz im Haushalt des Organismus als Drüse mit innerer Sekretion ist nämlich die Annahme nicht ganz von der Hand zu weisen, daß bei der chronisch-myeloischen Leukämie der Milztumor mit dem Eintreten des Rezidivs nach vorausgegangener, erfolgreicher Bestrahlung in einem gewissen kausalen Zusammenhang steht. Es ist möglich, daß die Milzschwellung der äußere Ausdruck für eine Dyssekretion des Organs ist, die gewisse Stoffe in den Organismus gelangen läßt, welche bei vorhandener leukämischer Erkrankung des Knochenmarks eine Disposition schaffen, auf deren Boden nun erst auch die Blutbeschaffenheit sich nach dem myeloisch-leukämischen Modus gestaltet.

Indem man nun nach voraufgegangener Verkleinerung der Milz und Umbildung des Blutbildes zur Norm durch die Splenektomie eine erneute Dyssekretion unmöglich machte, würde man bei unverändert fortbestehender leukämischer Grunderkrankung des Knochenmarks ein Wiederaufflammen des leukämischen Prozesses im Blute unter Umständen verhindern können und damit die Leukämie latent machen.

In wieweit diese Theorie der Wahrheit nahe kommt, dies zu entscheiden wird dem weiteren Verlauf unseres Falles und der genauen Nachprüfung des Verfahrens in anderen Fällen überlassen bleiben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Seefisch sowie Herrn Prof. Dr. Weber für die Ueberlassung dieser Arbeit und das daran bewiesene, lebhafte Interesse meinen gehorsamsten Dank auszusprechen. Ferner bin ich Herrn Dr. Steil für die vielfachen fördernden Anregungen, die er mir zu meiner Arbeit gegeben hat, zu größtem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Aubertin, La semaine méd. 1906.
2. Bayer, Grenzgebiete der Med. u. Chir. 1910 u. 1911.
3. Boekelmann u. van Hoogenbuyze, Fol. haem. 1912.
4. Botkin u. Manuchin, Russki Wratsch. 1910.
5. Courmont et Dufourt, Journ. de. physiol. et de pathol. gén. 1912.
5. v. Decastello u. Kienböck, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen.
7. De la Camp, Münch. med. W. 1907.
8. De Luca, Archivio di Farmacol. sperm. 1907.
9. v. Elischer u. Engel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LXVII.
10. Falta, Kriser u. Zehner, Deutsche med. W. 1912.
11. Gouffré et Pirrone, Arch. d'Electr. méd. 1908.
12. Gnaldi, La nuova rivista clinico-terapeutica 1906.
13. Grawitz, Haematologie des prakt. Arztes u. Berliner klin. W. 1908.
14. Hirschfeld, Deutsche Klinik 1909.
15. v. Jaksch, Wien. klin. W. 1908.
16. Joachim, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LX.
17. Klemperer u. Hirschfeld, Therapie d. Gegenwart Nr. 8.
18. Kloster, Medicinisk Revue 1907.
19. Krause, Deutsche med. W. 1912.
20. Küttner, Fol. haem. 1908.
21. v. Koranyi, Berl. klin. W. Nr. 29.

21a. Kiralyfi, ebenda.

21b. Levy-Dorn, Fol. haem. 1909.

22. Larrabee, Americ. Theraupeutic Society 1911 (Fol. haem. 1912).

23. Lindner, Arch. f. klin. Med. Bd. 85, 1906.
24. Mahnert u. Schnopfhagen, Wiener klin. W. 1907.
25. Nägeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten 1912.
26. Nagelschmidt, Deutsche med. W. 1912.
27. Pappenheim, Fol. haem. 1912.
28. Pancoast, Med. Bull. Pennsylvania 1907.
29. Pribram u. Rotky, Deutsche med. W. 1909.
30. Rosenbaum, Inaug.-Diss., Leipzig 1907 und Zeitschr. f. diätet. u. physikalische Therapie.
30a. Rostoski, Deutsche med. W. 1911.
31. Souleiman Noumann, Med. Klinik 1911.
32. Stengel u. Pancoast, Journ. Americ. med. Ass. 1908.
33. Sternberg, Deutsche med. W. 1911 u. 1912.
34. Vas, Fol. haem. 1912.
35. Vanverts, Thèse, Paris 1897.
36. Warthin, Internation. Clinics. Philadelphia 1906. The physician and surgeon 1904.
37. Weitz, Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XCII.
38. Zahn, Inaug.-Diss. 1911.
39. Ziegler, Deutsche med. W. 1910.
40. Zuccola, La Rossegna di Terapia 1908.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit wurde am 2. Oktober 1888 als Sohn des Bürgermeisters a. D. Ernst Louis Schilling zu Frankfurt a. M. geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Realgymnasium zu Mainz, ferner in den Kadettenanstalten Oranienstein, Karlsruhe und Gr. Lichterfelde, wo er im März 1907 sein Abiturientenexamen bestand. Seine medizinische Ausbildung erhielt Verfasser zunächst an der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen in Berlin, wo er im Sommer 1909 das Tentamen physicum bestand. Die letzten 4 Semester studierte Verfasser in Leipzig. Er legte dort im Frühjahr 1912 sein Staatsexamen ab.